

胃液内胃分泌抑制因子に関する実験的研究

著者	上野 恒太郎
号	77
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17589

氏 名 うえ の こう たろう
上 野 恒 太 郎

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 3 6 年 3 月 2 4 日

学位授与の根拠法規 学位規則才 5 条才 1 項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科
内科学系

学 位 論 文 内 容 胃液内胃分泌抑制因子に関する実験的研究

指 導 教 官 東北大学教授 山 形 徹 一

論文審査委員 東北大学教授 山 形 徹 一

同 東北大学教授 鳥 飼 龍 生

同 東北大学教授 中 村 隆

論文内容要旨

1939年Brunschwigらは胃癌、悪性貧血患者の胃液をHeidenhain胃囊犬の静脈に注射して胃囊からの胃液分泌状態を観察した結果、前者胃液で約70%に、後者胃液では約89%に、また対照とした正常人胃液では約18%に、それぞれ著明な抑制効果の認められたことを報告した。

1948年Codeらは追試を行ない、この抑制作用は確かに胃癌、悪性貧血患者に多いが正常人胃液中にも存在するものであること、体液性に胃壁細胞に直接抑制作用を呈する因子によるものであることを明らかにした。1958年Smithらは唾液、卵巣囊腫内液、唾液、およびアルブミン等についても同様実験を試み、その呈する抑制効果を対比した結果、胃液の呈する抑制作用は唾液以外のこれらのものによつて生ずる非特異性の抑制現象と異なり、特異的に著明なものであることを認め、さらにこの因子が壁細胞性分泌相に撰択的に作用する性質を明らかにした。彼等はさらに実験犬に胃液材料の注射を繰り返すうち、次才にその胃分泌能が低下し遂に常時無酸となり、組織学的にも胃粘膜に萎縮性変化のあらわれることを発見した。

本報告ではこの胃液内胃分泌抑制因子について、1)胃癌の様な特殊疾患との関係、2)胃液酸度との関係、ならびに胃液分泌生理に対しその存在意義の検討、3)実験継続により生ずる胃粘膜の変化をおこさせる因子についての検討、特に本抑制因子との関係、の以上3つの点を検討するため次の様な実験を行なつた。

実験材料及び実験方法

使用胃液の採取は、1)十二指腸潰瘍患者、2)癌および潰瘍患者以外で過酸性のもの、3)同じく低・無酸性のもの、4)胃癌患者、の4群を対象とした。すなわち早朝空腹時に経口的に胃管を胃内に挿入し胃内貯留液を充分吸引し棄却してから、10分毎に数回に亘つて吸引採取したものを集めて本実験の使用材料とし、その胃液を採取した患者胃粘膜の分泌能は0.1%塩酸ヒスタミン0.015mg/kg(無酸の場合は0.02mg/kg)を皮下注射して10分おきに分泌胃液を採取し測定した。胃液酸度測定はTöpfel-Michaelis法により、測定値は臨牀単位であらわした。採取した胃液はしばらく放置し、夾雑物の分離をまつて中間液層をとり、東洋濾紙1号で濾過し(粘稠なものは吸引濾過した)、その濾液をさらに凍結乾燥し粉末状にして乾燥保存した。使用に際しては実験犬体重1kg当り10%割合に秤量し、リンゲル液20ccで溶かしpHを6.8~7.0に調整した。実験対象動物としては12匹の犬を用い、前記4種の胃液採取対象群に分けた。各群の一匹に、使用する各胃液材料の分泌抑制効果を調べるために胃瘻を作成し、他の犬は胃カメラによる胃粘膜観察の都合上胃瘻は作らなかつた。実験は週2回づつ各犬の後肢静脈にそれぞれの前記調整液を注射して行なつた。抑制効果の判定を行なう胃囊犬では、あらかじめヒスタミン刺激をあたえて胃分泌相を昂めておいてから胃液材料を注射し、10分毎に胃瘻より分泌液を採取して分泌量、胃液酸度を測定し、ヒスタミン刺激曲線上にあらわれてくる抑制効果を検討した。実験に際しては注射後30分おきに直腸温度を測定し、40°Cを超えた場合には測定を中止した。

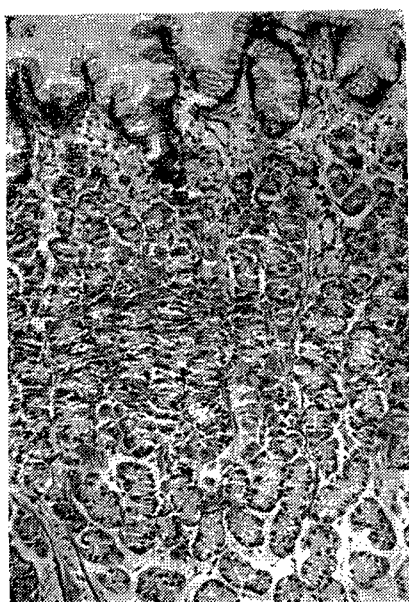
一方実験継続によつて生ずる各犬の胃液分泌能および胃粘膜所見の変化をみるため、それぞれ実験開始後4週毎に胃瘻犬以外の犬も含めて各犬に、胃液酸度測定、胃カメラ、胃生検検査を行

なつた。胃瘻犬以外の犬ではこれらの諸検査をラボナによる静脈麻酔下で行ない、胃液酸度測定は通常は空腹時胃内貯留液についてだけ行ない、それが無酸の場合にのみヒスタミン刺激を加えて遊離酸の有無を検した。胃カメラはオリンパス製Ⅱ型、フィルムはアンスコクロームを使用した。胃生検は黒川・山形式胃生検器具を使用し、採取切片はホルマリン固定後、Hämatoxylin-Eosin, Azan Mallory (Heidenhain 変法), ならびにPASの各染色法を行なつた。

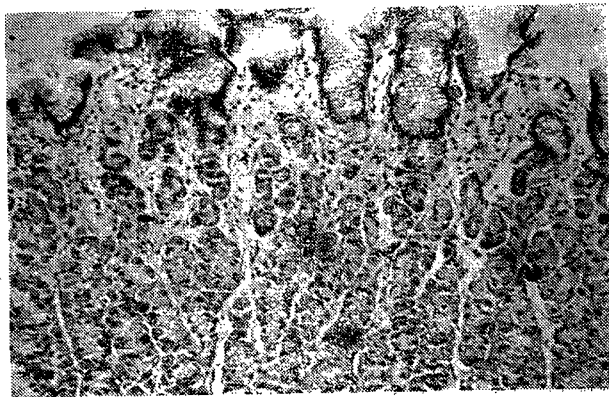
実 験 成 績

非癌低・無酸性胃液群中には3例の胃ポリープ症例が含まれているが、これらはすべて胃癌と共に手術および組織検査で確認されたものである。胃液分泌抑制効果は多くは胃液材料の注射後

第3図



第4図



10分からその分泌量の著明な減少を来とし、著しい場合は1～2滴程度になり、2時間近く回復しないことがある。胃液酸度もほぼ分泌量に併行した変化がみられた。抑制効果度の判定はBruschwigの規準により4度に分けた。各疾患群の胃液材料について分泌抑制作用の認められたものは、十二指腸潰瘍胃液18例中5例、28%, 非癌過酸性胃液群8例中2例、25% 非癌低・無酸性胃液群9例中8例、89%, および胃癌胃液11例中10例、91%であり、胃癌群と低・無酸群との間、ならびに十二指腸潰瘍群と非癌過酸群との間には殆んど差はなかつたが、低分泌相群である前2者と高分泌相群である後2者との間では、前者が殆んど全例が陽性なのに比して後者は約20～30%程度と大きな差がみられた。胃液酸度と分泌抑制作用との関係についてみると、各疾患毎に抑制効果を呈するものは低または無酸性のものに多い傾向がみられた。又高分泌相の効果陽性例もその胃液材料採取時である基礎分泌液でみると大半が低・無酸であつた。胃液酸度と抑制効果の程度をその基礎分泌時およびヒスタミ

ン刺激液最高胃液酸度と対比してみると、その何れに於いても分泌抑制の効果は胃液酸度が高い程弱く、低い程強い傾向が認められた。又抑制効果の認められた胃液を一旦pH 1.5としたものについて再び抑制効果を検すると、試みた9例の中6例では効果は完全に消滅し、残る3例でも著しい減退が認められた。

実験経過による胃分泌能、胃粘膜所見の変化について4週毎に行なつた検査の結果は表5のとおりである。

胃液分泌能の変化についてみると、低・無酸性胃液群では第8週迄に死亡および未検査の2例を除いた全例の基礎分泌酸度が無酸となり、さらに第12週にはヒスタミン無反応性無酸を呈するものが認められたのに反して、後者では1例が無酸となつた以外には著明な変化は見られなかつた。胃粘膜所見の変化についていえば胃カメラによつて胃粘膜の変化を観察する試みは、その撮影に際して犬の胃の形態、大きさが不適のため至適撮影像がなかなか得られず、僅かに胃癌群の1例に粘膜の変色、血管透見所見らしき像が得られたのみであつた。胃粘膜変化の胃生検による観察は9匹の実験犬について行なつた。経過観察により対照犬を除く8匹の中7匹の胃粘膜に種々の程度の腺細胞の変性・消失が認められた。各所見についてみると上皮細胞、間質の変化は著明でなく、腺組織特に腺頸部附近における腺細胞の変性消失が変化の根幹となつている様に思われ、炎症反応性のものとは異なる様であつた。

附図 第3図はNo.17犬の第4週後の生検像であり、ほぼ正常である。

第4図はその第12週後の像である。

第5図はNo.9犬の第4週後の生検像であり、既に正常腺管の間に腺細胞の変性、消失を来した腺管が見られる。

第7図はその第12週目の像であり、殆んど腺の消失をみている。

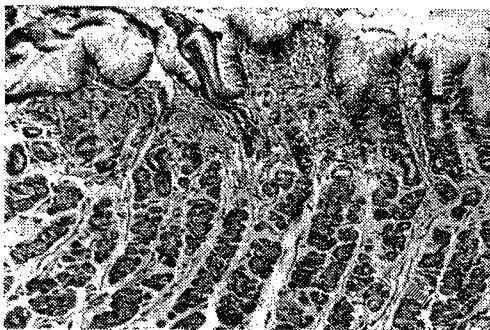
結

論

私は胃癌犬について諸種疾患群胃液の抑制効果を検討し次の結論を得た。

- 1) 本因子は胃癌等の特殊疾患に特異的なものではなく、無酸性胃液に多くみられるものである。有酸群中に認められるものは酸度と関係なくほぼ一定の割合(約40~50%)で認められる。
- 2) 本因子の分泌抑制作用はpH 1.5の相に遭うと消滅する。このpH 1.5は胃分泌自働調節機序により胃ガストリン産生が抑制される酸度でもある。
- 3) 長期実験による胃粘膜の萎縮性変化は8匹の胃生検施行例中7匹に認められた。
- 4) 過酸性胃液使用犬と低・無酸性胃液使用犬での変化の違いは、胃分泌能については明らかに後者が著しかつたが、粘膜所見については明らかな差を認め得なかつた。

第5図



第7図



表 5

各犬に就いての実験経過

病 患 名	使用 犬 No.	体 重	実験開始前				第 4 週 後				第 8 週 後				第 12 週 後			
			胃 液 度		粘 膜 性 見		胃 液 度		粘 膜 性 見		胃 液 度		粘 膜 性 見		胃 液 度		粘 膜 性 見	
			基 酸 度	最 高 酸 度	胃 生 検	胃 カ メラ	基 酸 度	最 高 酸 度	胃 生 検	胃 カ メラ	基 酸 度	最 高 酸 度	胃 生 検	胃 カ メラ	基 酸 度	最 高 酸 度	胃 生 検	胃 カ メラ
過 酸 性 胃 液 群	土 二 指 腸 瘍	10	7.8	12・	—		0・(10)	±			0・(0)				0・(0)	—		
		17	22.5	18・80	—	—	8・14	±	失敗		16・32	±			10・36	++	失敗	
		21	14.0	20・	—	—	18・		失敗		4・		—		14・			—
		19	14.0	36・		—		—			30・				40・			—
		20	19.6	32・98	—	—	40・74	—			24・48	—	失敗		28・44	—	失敗	
低・無 酸 性 胃 液 群	低・無酸群	2	11.7	32・64	—	—	20・38	±			0・16	失敗			0・0	++	失敗	
		7	14.0	26・	—	—	18・	—					—		8・	+	—	
		9	7.8	24・	—		0・(4)	+			0・(12)	失敗			0・(0)	++		
	胃 癌	6	11.4	12・		—	26・	失敗			死 亡					—		
		12	13.0	26・70	—	—	24・32	—	失敗		0・20	—	失敗		0・14	+		
		18	13.6	32・	—	—	4・	+			0・(12)	±	+		0・(8)	++	—	
対 照		23	12.4	44・	—	—					30・				38・	—	—	

審 査 結 果 要 旨

十二指腸潰瘍では胃液分泌は昂進の傾向にあり、無酸及び萎縮性胃炎は極めて稀である事は知られるところである。胃カメラ検査を行なつた例について見ても同様であつた。

年代毎の胃粘膜像を他の疾患群のそれと較らべて見ても十二指腸潰瘍患者の年齢による胃粘膜の萎縮傾向は認められない。一方胃粘膜所見各型を胃液酸度と対比して見ると高度表在性胃炎群の酸度別分布は萎縮性胃炎のそれに最も類似の傾向を示して居り、しかも高度表在性胃炎は十二指腸潰瘍群に少ない。

胃炎・胃潰瘍群には十二指腸潰瘍群と同じ様な胃粘膜像・胃液酸度を有していても、やがて萎縮化の傾向を現わすものがあり両者の胃液中には分泌因子に何らかの異差が見出されるのではないかと考えた。

1939年Brunschwig等は胃癌及び悪性貧血患者の胃液を胃囊犬に静注して胃液の分泌抑制作用を認めた。1948年Blackburn, Code等は此れを追試実証し正常人胃液中にもその因子の存在する事を報告した。1958年Smith, Wolfは他の体液と対比検討しその特異性を証明し、しかも壁細胞系分泌に選択的な事を報告した。彼等は更に同一犬に注射を施行する中、Achlorhydria、及び粘膜の萎縮性変化が現われてくる事を再度実証した。

著者はこの抑制因子の存在を検討する為に次のような実験を行なつた。

実 験 方 法

胃癌・低及び無酸性胃炎・高酸性胃炎・十二指腸潰瘍を対象として、早朝空腹時の各群胃液を吸収採取し凍結乾燥後、使用犬体重1Kg当り1.0ml宛秤量、等張液に溶解してpHを調整したものを用いた。実験動物は犬を用い、前記各群に別けて週二回宛注射を行ない、ヒスタミン刺激を与えながら10分毎に胃液を胃瘻孔より分割採取した。測定はTopfer—Michaelis法によつた。実験前、中、終期に各犬に胃生検、胃カメラを行ない胃粘膜の変化を観察した。

著者の得た結論は次の通りである。

各犬夫々約10～12週間、週2回宛注射を続けたが、胃癌及び無胃酸胃液では殆んど全てに胃液量、酸度について明瞭な抑制効果が見られた。所謂胃炎群では、効果は高酸よりも無酸胃液のものに明かであつた。一方はつきりした効果の認められた胃液に塩酸を加え、一旦pHを1.5にしてから処理したものでは著しい効果の減退を見た。同程度の酸度・胃粘膜を呈する十二指腸潰瘍と胃炎患者の胃液とでは、明瞭な差は見出し得なかつた。